

化学の目で見える物質の世界、「生命と物質」

板 垣 英 治

近年、生命科学に関する話題は豊富であり、お茶の間をも賑わしている。遺伝子操作、遺伝子治療、HIV、ガン、遺伝子判定、人類の起源、日本人のルーツ、人の遺伝子解析などなどが新聞、TV、単行本に話題として目に入る。これらの話題に共通して述べられている事は、私たちが生命現象の本質的物質、「遺伝子」を生化学的、分子生物学的に扱うことが出来るようになったことに他ならない。例えばHIV（エイズ）はウイルスの感染によって発病する疾患であるが、このウイルスの本体を構成する「もの」は人体を構成している基本物質—タンパク質、核酸、脂質—と同質のものであり、これらの物質（化学種）を私たちは化学的に取り扱う事が出来るようになった。大腸菌のもつすべてのタンパク質を抽出し、ゲル電気泳動法で分析すると千種以上のタンパク質を検出する事が出来る。この事実は大腸菌の約 $1.5\mu\text{m}^3$ の微小な体内にこれらのタンパク質の情報を持つ遺伝子（デオキシリボ核酸）とその情報を基にそれぞれのタンパク質を合成する装置を備えていることを意味する。さらに、そこで合成されたタンパク質はその多様な機能を細胞内で示し、「いきもの」としての大腸菌の生命現象を営んでいる。一個の菌体は超ミクロな化学工場であり、そこでは調和のとれた、高度なプログラにより運転され、僅か20分間に無数の酵素化学反応を行なって菌体細胞を複製し、倍增する。そこで、生命現象の本質を理解するためには、私たちはその構成物質をまず「化学の目」で眺めてみる事が必要である。本文では特にタンパク質と核酸に話題を絞って進めていく事としよう。

「機能高分子としてのタンパク質」

一般にタンパク質と言えば脂肪、炭水化物とともに栄養源として考えられるが、生命を見る時には、それは重要な生体を構成し、機能を持つ高分子化合物である。タンパク質は基本的には炭素、水素、酸素、窒素、硫黄の5種の元素よりなり、これらの元素が20種のアミノ酸を作り、それが鎖状に連なることにより巨大なタンパク質の分子を作っている。その種類は先に大腸菌のタンパク質で記した様に非常に多いことは言うまでもない。その機能の多くは、私たちの体を見れば分かる様に色々な形で働いている。酵素として体内での化学反応に与かるもの（触媒）、髪の毛のタンパク質ケラチンのように形を作るもの（構造）、筋肉の運動を行うもの（運動）、免疫反応により生体の防衛を行なうもの（防御）、卵白やミルク蛋白（栄養）、ホルモンとして体内情報の伝達、制御に与かるもの（情報）、遺伝情報の発現の調節に与かるもの（制

*本文は平成6年2月に行なわれた公開講座、「化学の目で見える物質の世界」の「生命と物質」の講座の概要に加筆し記したものである。本文においては引用文献は省略する。

御) 等である。このように多様であるが、タンパク質を構成している単位は先にも触れたように20種のL型アミノ酸である。化学調味料として用いられているL-グルタミン酸ソーダはタンパク質を構成するアミノ酸の一つである。以前、このアミノ酸は小麦タンパク質グルテンを分解して量産されていたものである。また、甘えびの甘味は最も簡単な構造をしているアミノ酸グリシン $\text{H}_2\text{C}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ によるものであり、人工甘味料アスパルテームは2種のアミノ酸、L-アスパラギン酸とL-フェニルアラニンが結合したものである。最近、陣痛促進薬の事故がニュースとなっているが、その一つであるオキシトシンは子宮の筋肉の収縮を促進するホルモンであり、これはアミノ酸9個の連なったペプチドである。タンパク質の化学構造が初めて明らかにされたのは40数年前のことである。F. Sangerによりすい臓ホルモン、インスリンの51個のアミノ酸の配列（一次構造）が決定された。さらに、タンパク質の立体構造がX線による結晶解析により初めて鯨肉の赤色をしたタンパク質、ミオグロビンで明らかにされた。これらの研究の結果、私たちはタンパク質がいかに複雑な構造をしているのかを知った。その後、多くのタンパク質の構造の研究がされ、その立体構造が α -らせん構造と β -折り畳み構造と呼ばれる単純な基本構造の組み合わせにより構成されて、巨大な分子を形づくっていることが明らかになった。ひもが絡まって玉になっている様なものでない。

タンパク質の立体構造の情報を得たことにより、それぞれの機能をタンパク質の構造の上から議論することが出来るようになった。先程のミオグロビンは筋肉の細胞において、肺よりヘモグロビンによって運ばれてきた酸素分子を受け取り、細胞内の呼吸酵素に渡す働きをしているタンパク質である。このタンパク質分子の内部に結合している2価の鉄イオン（ヘム鉄）の様子と、それに酸素分子が結合したり、離れたりする様子が明らかとなった。

「生触媒としての酵素」

タンパク質の働きの内、最も重要なものは酵素としての働きである。生物は生命現象を営むために化学的エネルギーが必要であり、このエネルギーは何らかの形で外界から取り入れなければならない。すべての生物の究極のエネルギー源は太陽エネルギーであり、光合成生物—植物、光合成バクテリア—により光合成器官（葉緑体）のクロロフィルなどの光合成色素により吸収されたエネルギーが化学エネルギーに変えられる過程はいくつかの酵素の働きにより行なわれている。この過程で同時に生成する酸素を動物は頂いているのであり、ここを出発点として地球上のすべての生物の食物連鎖が始まっている。この化学エネルギーと光合成反応で生じた還元力により炭酸ガスはいくつかの酵素反応を経てデンプンへと変えられる。酵素の働きにより生物体内でのすべての化学反応が温和な条件のもとで進むことが出来る。例えば、唾液中の消化酵素アミラーゼは、口のなかでデンプンをブドウ糖、麦芽糖に分解する。同じ反応を試験管内で化学的に行なうには、1規定硫酸中で圧力ガマの中で120度もの温度が必要である。酵素の特徴的な性質の一つに基質特異性がある。ある酵素は特定の化合物に対して、特定の型の反応しか触媒しない。その事は小さな細胞の中で、無数の化学反応が統一のとれた状態のもとで、連続して進行する事を可能としている。ブドウ糖からアルコールを生成するアルコール発酵は11種の酵素反応よりなる。もしこの反応を有機化学的に行なったらどうなるだろうか？一つの反応を行なっては生成物を単離し次の反応をする事になり、何日もかかる大変な仕事となるであろう。清酒工場の「もろみ」の入った発酵タンクは12度、弱酸性の水のなかで、「こうじかび」と「清酒酵母」の共同作業により原料米のデンプンよりアルコールを目の前で生産するところを見せる。発酵タンクから炭酸ガスのあわのどる音と清酒の芳香を漂わせながら。微生物

物のもつ神秘的な素晴らしい能力も多数の酵素による調和のとれた連続的な反応により発揮されていることを忘れてはならない。

誰でもいろいろなビタミンを食物から摂取しなければならない事は知っている。しかしこれらのビタミンが体内で何をしているのかとなると話は別である。ビタミンは水溶性のものと脂溶性のものがある。ビタミンBの仲間ものは水溶性であり、これらは活性型に変換され後、酵素の補欠分子として活躍している。特にブドウ糖の代謝で生成したピルビン酸をピルビン酸脱炭酸酵素複合体によりさらに分解する反応では5種のビタミン、(B₁, B₂, リポ酸, ニコチン酸, パントテン酸) が集中的に働いている。最近、話題になっているのはビタミンAの新たな働きである。これまでのビタミンは目の網膜においてレチナールとして光の受容反応を行なっていると言われていたが、これに加えてレチナールの酸化生成物であるレチノイン酸が生物の形の形成に与る遺伝子の発現において重要な働きをしていることが明らかになった。しかし、生物の「かたち」がどのように作られていくのかはまだ十分に解かれていない重要な問題である。いろいろな酵素が私たちの生活の中に直接働いている。洗剤のなかにはアルカリ性セルラーゼや耐熱性プロテアーゼが利用されている。医薬品、食品の加工生産には非常に多くの酵素が利用されている。健康診断で行なう血液検査はその典型的なものである。臓器より血液中に溶出してくる酵素の量を測定したり(例、グルタミン酸-オキザロ酢酸アミノ基転移酵素, GOT), 溶存物質(例、コレステロール)の定量に酵素が利用され、自動検査機で分析操作が行なわれている。

「情報の保存と伝達物質：核酸」

すべての生物はその体内に遺伝子を持ち、親の持つ遺伝形質を子に伝えることを行なっている。メンデルにより遺伝に関する3つの法則が発見されて以来、長い間遺伝学の主流は生物学の中にあり、分子のレベルで論ずることは出来なかった。生化学の発展により、核酸についての多くの事柄が明らかになった結果、新しい時代を迎えた。それは「遺伝子工学」の名で象徴される新たな分野である。最近のニュースになった話題のいくつかを拾って見ると; アデノシンデアミナーゼ欠損症の遺伝子治療, エイズに対する遺伝子治療, 人の男性の起源, 女性の起源, 受精卵の遺伝子診断など数多くある。遺伝子は細胞内の最大の器官である核内に存在し、その持つ遺伝情報を発現することにより機能している。その本体は染色体の形で顕微鏡で観察する事ができるが、内部構造は解らない。細胞から遺伝子を構成するデオキシリボ核酸(DNA)を取り出し、電子顕微鏡で観察するとひも状のものが見られる。バクテリアにつくウイルス(バクテリオファージ)では環状の形をしたものもある。また大腸菌のDNAも環状構造をし、約4,400個の遺伝子が乗っている。このDNAは核酸塩基、糖(D-リーボース)、リン酸よりなるヌクレオチドを基本単位とし、これが数百万、数千万個つながって長いDNA分子を作り上げている。大腸菌の遺伝子は約470万個ものヌクレオチドで出来ており、およそ1.36mmの長さになる。人間のDNAでは約55億個である。核酸塩基には4種類(アデニン(A), グアニン(G), シトシン(C), チミン(T))があり、したがってヌクレオチドも4種類よりなる。この4種が直鎖状に上に述べた様に多数が連なりDNAの一本の鎖となる。これを簡単に記すとAGTCGATCTCGA……の様に4種の文字の並んだものとなる。ところで、核酸塩基は決まった相手と手を結ぶ(水素結合を作る)性質があり、A=T, G≡Cの間で結合する。そのため次の様な二本のDNA鎖の間で相補的に結合した二重鎖が出来る。

· · · TCAGCACGACCA · · ·

通常、DNA鎖はこの様な二重鎖であり、そのため半保存的なDNAの複製が行なわれ、子孫の細胞に情報を伝えていくことが出来る。この塩基の列がどのような意味を持ち、どのようにそれを発現して行くのだろうか？

DNAの情報はもう一つの核酸であるリボ核酸(RNA)に写し取られ(転写)、その情報をもとにしてアミノ酸配列の決まったタンパク質が合成されている。従って、DNAの塩基の配列はタンパク質のアミノ酸の配列を決める情報なのである。DNAの3個のヌクレオチド、例えばAGTで1種のアミノ酸に対する遺伝子暗号(コード)を作っている。例えば、AGTはアミノ酸セリンのコードである。タンパク質の20種のアミノ酸はそれぞれ1-6種のコードをもっている。前記のDNAの断片はセリン-アルギニン-アラニン-グリシンとアミノ酸にほん訳される。この遺伝子暗号を解読する事に成功したことは20世紀の生命科学の最も重要な出来事である。この様に私たちは遺伝子暗号を解読する事が出来き、また遺伝子についての多くの謎を発見したのである。遺伝子工学においてはこのDNA鎖を特別な酵素(制限酵素)で切断し、別のDNA断片をその切断部位に挿入して接続し、新たな遺伝情報を持ったDNA鎖を作ることを行なっている。(遺伝子組み替え)また、遺伝子診断法は医学において、また裁判科学において重要な手段となっている。例えば、赤血球が三日月型をしている有名な鎌型赤血球貧血症はヘモグロビンAがヘモグロビンSに変異していることに起因する病気である。二つのヘモグロビン分子のアミノ酸配列を比較してみると、146個のアミノ酸からなるヘモグロビン β -サブユニット鎖の端から6番目のアミノ酸グルタミン酸がバリンに置換しているのみで、1個のアミノ酸の置後によって引き起こされた典型的な「分子病」である。この病気の診断法として、患者のDNAを試料として取り出し、それよりヘモグロビン遺伝子を単離し、それを制限酵素で切断し、十数個のヌクレオチドよりなる診断用プローブと反応し、電気泳動法により分析する事により異常な塩基配列をした遺伝子を見つけ出す事が出来る。この分析法はいろいろの分野で応用されている。裁判科学における容疑者の判定、親子関係の判定もその例である。先に述べた、人間の女性の起源の話は人の細胞内器官であるミトコンドリア内に存在する小型の環状の16569塩基より出来ているDNA分子の分析によるものである。百数十種の人種のミトコンドリアDNAを比較分析した結果、約20万年前に人類の祖先としてアフリカに生まれた事が推定された。ミトコンドリアDNAは母親より子供に遺伝していく。従って、現代人の持っているミトコンドリアDNAは分子化石として、太古の人類の持っていた情報を持っている。一方、人の精子のY染色体の遺伝子の比較分析は、男性も同様に祖先はアフリカに生まれた黒人であることが推定されており、人類の多起源説を否定するものである。話題は変わるが、お酒を飲めない人は外国人に比べて日本人には多い。その原因はアルコールの酸化物、アセトアルデヒドを酸化する酵素タンパク質(アルデヒド脱水素酵素)の一つのアミノ酸の異常変異に起因している。さらにこの酵素の遺伝子を調べると一つの核酸塩基の点突然変異(グアニン→アデニン)により、酵素タンパク質の487番目のアミノ酸、グルタミン酸がリジンに置き換わっていることが明らかとなっている。日本人にはこの変異を持った人はおよそ30%いることが報告されている。現在、世界の分子生物学者により人間の全遺伝子の核酸塩基配列の解析と言う巨大なプロジェクトが進められており、すでに一部の染色体のDNAの塩基配列は解析され

たものもある。

まとめ

21世紀を前にして、生命科学は急速に発展してきた。タンパク質の構造の解明、生合成の機構の解明、遺伝子暗号の解読、遺伝子操作法の開発などにより新たな世界を切り開いて来たのである。しかし生命現象のなぞはまだ多く、明らかにされる事を待っている。一方これまでに得られた成果は、人類の幸せのために活用されている。次の世紀には生命科学がどの様に発展するかは予測の域ではないがますます基礎的分野において、また応用的分野において人類の幸せに貢献することを期待するものである。きっと、「青いバラ」を目にする日はそう遠くないであろう。